

СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ АНГИНОЗНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С НЕКОРОНАРОГЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ МИОКАРДА: ПРИМЕНЕНИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА

Ситникова М. Ю., Лелявина Т. А., Галенко В. Л.

Цель. Изучить влияние триметазида (Тмз) на частоту госпитализаций, структурные и функциональные показатели миокарда, толерантность к физической нагрузке (ТНФ) у больных ХСН неишемической этиологии (вследствие перенесенного миокардита или ДКМП), имеющих жалобы на загрудинные боли.

Материал и методы. В исследование включено 35 больных (27 из них — мужчины) ХСН II-III ФК, наблюдающихся в диспансерной группе НИО СЗФМИЦ им В. А. Алмазова Минздрава России. Средний возраст пациентов составил $48 \pm 2,5$ лет, ИМТ — $26 \pm 2,5$ кг/м². Пациенты были рандомизированы на 2 группы: основная группа (ОГ) 20 человек — пациенты, получающие триметазидин (Предуктал МВ, «Лаборатории Сервье», Франция) в дозе 70 мг/сут в течение 12 месяцев дополнительно к базисной терапии ХСН; контрольная группа (КГ) 15 человек — пациенты, получающие базисную терапию ХСН.

Результаты. Исследование полностью завершили все пациенты обеих групп. В период наблюдения не было случаев отмены Тмз. У пациентов обеих групп к истечению 12 месяцев ФВлж статистически значимо возросла с $35 \pm 4,8$ до $38,2 \pm 4,3$, $p < 0,05$ в основной группе и статистически незначимо — в контрольной группе (с $34 \pm 5,5$ до $36,1 \pm 5,1$, $p > 0,05$). По истечении периода терапии Тмз результаты MLHFQ улучшились в обеих группах и составили в среднем $49 \pm 2,7$ и $55,6 \pm 2,8$ балла, в ОГ и КГ, соответственно, $p < 0,05$. Исходные результаты КРТ были сопоставимы у пациентов обеих групп: VO_{2peak} составили $12,9 \pm 0,9$ мл/мин/кг (при разбросе 10,1–15,0 мл/мин/кг) и $13,0 \pm 1,2$ (10,0–15,2 мл/мин/кг), соответственно, ($p_{VO_{2peak}} > 0,05$). Через 12 мес. значения VO_{2peak} возросли и были достоверно лучше в ОГ, чем в КГ: $16,4 \pm 1,3$ мл/мин/кг (11,8–18,3 мл/мин/кг) и $14,5 \pm 1,1$ мл/мин/кг (11,2–16,7 мл/мин/кг), соответственно, ($p_{VO_{2peak}} < 0,01$). В ОГ были выявлены прочные положительные корреляционные связи между давностью ХСН и приростом объема кислорода, поглощенного на пике ФН ($r = 0,6$, $p < 0,05$; и между давностью ХСН и приростом ФВлж, ($r = 0,74$, $p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, результаты настоящего исследования демонстрируют, что назначение Тмз больным СН-нФВ неишемической этиологии в дозе 70 мг в сутки дополнительно к базисной терапии способствует уменьшению ангинозного синдрома, улучшению качества жизни и увеличению потребления кислорода на фоне физической нагрузки.

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 81–85

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-81-85>

Ключевые слова: ХСН неишемической этиологии, загрудинные боли, триметазидин, Предуктал МВ.

ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр Минздрава России им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Ситникова М. Ю. — руководитель научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, Лелявина Т. А. — с.н.с. научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, Галенко В. Л. — очный аспирант научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

tatianalelyavina@mail.ru

BR — дыхательный резерв, MLHFQ “Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire” — Миннесотский опросник качества жизни, V_E — объем минутной вентиляции, V_D/V_I — отношение мертвого пространства к дыхательному объему, V_E/VCO_2 — вентиляторные эквиваленты по углекислому газу, VO_2 — объем поглощенного кислорода, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, иАПФ — ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КГ — контрольная группа, КЖ — качество жизни, КРТ — кардиореспираторный тест, ОГ — основная группа, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СН-нФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, Тмз — триметазидин, ТНФ — толерантность к физической нагрузке, ФВлж — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭР — эргорефлекс.

Рукопись получена 29.09.2015

Рецензия получена 01.10.2015

Принята к публикации 08.10.2015

MANAGEMENT OF ANGINA ATTACKS IN HEART FAILURE DUE TO NONCORONARY HEART DISEASE: TRIMETAZIDINE USAGE

Sitnikova M. Yu., Lelyavina T. A., Galenko V. L.

Aim. To study trimetazidine (TZ) impact on the frequency of hospitalizations, structural and functional myocardium parameters, exercise tolerance (ET) in congestive heart failure patients (CHF) of nonischemic etiology (after myocarditis or DCM), having complaints on chest pains.

Material and methods. Totally 35 patients included (27 males) with CHF II-III FC, under observation in screening groups at SRD HF NWFMRC n.a. Almazov V.A. of the Healthcare Ministry. Mean age was $48 \pm 2,5$ y., mean BMI — $26 \pm 2,5$ kg/m². Patients were randomized to two groups: main group (MG) of 20 persons — receiving TZ (Preductal MB, “Les Laboratoires Servier”, France) 70 mg per day for 12 months additionally to basic therapy of CHF; controls (CG) of 15 persons — those receiving only basic CHF therapy.

Results. All patients completed the study. There were no cases of TZ discontinuation. In both groups LV EF increased from $35 \pm 4,8$ to $38,2 \pm 4,3$, with $p < 0,05$ in MG, and no significantly — in CG (from $34 \pm 5,5$ to $36,1 \pm 5,1$, $p > 0,05$). By the end of TZ therapy the results by MLHFQ improved in both groups and reached $49 \pm 2,7$ and $55,6 \pm 2,8$ points, in MG and CG, resp., $p < 0,05$. Baseline CPT were comparable in both groups: VO_{2peak} were $12,9 \pm 0,9$ ml/min/kg (gap 10,1–15,0 ml/min/kg) and $13,0 \pm 1,2$ (10,0–15,2 ml/min/kg), resp., ($p_{VO_{2peak}} > 0,05$). In 12 months

values of VO_{2peak} increased and became significantly better than in MG than in CG: $16,4 \pm 1,3$ ml/min/kg (11,8–18,3 ml/min/kg) and $14,5 \pm 1,1$ ml/min/kg (11,2–16,7 ml/min/kg), resp., ($p_{VO_{2peak}} < 0,01$). In MG there were strong positive correlations between duration of CHF and improvement of oxygen volume consumed at the peak of exercise ($r = 0,6$, $p < 0,05$); and between CHF duration and LV EF increase ($r = 0,74$, $p < 0,05$).

Conclusion. Hence the results of the study demonstrate that prescription of TZ to the patients with HF-LEF of non-ischemic etiology with dose 70 mg per day additionally to basic therapy helps to decrease angina syndrome severity, to improve life quality and increase oxygen consumption during exercise.

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 81–85

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-81-85>

Key words: CHF of nonischemic etiology, chest pain, trimetazidine, Preductal MB.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Фундаментальные исследования в области биологии, биохимии, патофизиологии стали основой для появления в середине XX века научного направления метаболической терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Целесообразность и эффективность метаболической терапии до сегодняшнего дня остаются предметом дискуссий.

У 15-25% больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в ряде случаев регистрируется ангинозный синдром на фоне интактных коронарных артерий. Как правило, данное патологическое состояние развивается при поздних стадиях ХСН, когда применение нитровазодилаторов проблематично вследствие выраженной гипотензии у пациентов.

В наиболее поздних рекомендациях ECS и РОК (2013) [1, 2] упоминаются два конкурирующих метаболических цитопротектора, которые можно добавлять в схему терапии больных ХСН в данной ситуации, это — триметазидин (Тмз) и ранолазин.

Изменения энергетического метаболизма, такие, как высокая скорость окисления жирных кислот, могут способствовать ухудшению функции сердца при ХСН [3, 4]. Тмз влияет на энергообразование, усиливая производство энергии за счет окисления глюкозы и уменьшая окисление жирных кислот [5-8], ингибирует воспаление и апоптоз, а также улучшает функции эндотелия [7-9]. Его эффективность в лечении стабильной стенокардии при ИБС не вызывает сомнения [6-8].

Однако для практикующего врача непростой задачей сегодня является аргументация целесообразности и разумный выбор метаболической цитопротекции для оптимизации терапевтических эффектов, например, в случае лечения больных ХСН с некоронарным поражением миокарда и ангинозным синдромом. В настоящее время нет твердых рекомендаций по этому поводу, тем не менее правильная медикаментозная стратегия может улучшить качество жизни пациентов.

В настоящем исследовании было изучено влияние Тмз на частоту госпитализаций, структурные и функциональные показатели миокарда, толерантность к физической нагрузке (ТФН) у больных ХСН неишемической этиологии (вследствие перенесенного миокардита или ДКМП), имеющих жалобы на загрудинные боли.

Материал и методы

Популяция больных. В исследование включено 35 больных (27 из них — мужчины) ХСН II-III ФК, наблюдающихся в диспансерной группе НИО СН СЗФМИЦ им В. А. Алмазова Минздрава России. Средний возраст пациентов составил $48 \pm 2,5$ лет, ИМТ — $26 \pm 2,5$ вес, кг / рост, м². Критериями включения были: ХСН неишемической этиологии

с низкой фракцией выброса левого желудочка (СН-нФВ) II-III функционального класса (ФК) вследствие ДКМП или перенесенного миокардита, возраст 20-65 лет, оптимальная комплексная терапия, стабильное течение ХСН не менее 2-х недель, синусовый ритм или нормосистолическая форма фибрилляции предсердий, наличие ангинозного синдрома, способность выполнить КРТ. Критерии исключения: ХСН в стадии декомпенсации, тяжелые заболевания печени, острая почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) средней и тяжелой степени, мышечные дистрофии, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в течение последних шести месяцев, выраженные интеллектуально-мнестические нарушения, низкий комплаенс, декомпенсированный сахарный диабет. Все больные получали базовую терапию ХСН, включающую иАПФ или антагонисты рецепторов 1 типа к ангиотензину II, β -адреноблокаторы, диуретики, АМКР.

Проведение исследования. Исследование выполнено в соответствии со стандартами Good Clinical Practice и принципами Хельсинкской Декларации. Все участники проекта подписали информированное согласие, форма которого была одобрена этическим комитетом ФГБУ ФМИЦ им. В. А. Алмазова, после чего они были рандомизированы на 2 группы:

- основная группа (ОГ) 20 человек — пациенты, получающие Тмз (Предуктал МВ, “Лаборатории Сервье”, Франция) в дозе 70 мг/сут. в течение 12 месяцев дополнительно к базисной терапии ХСН;
- контрольная группа (КГ) 15 человек — пациенты, получающие базисную терапию ХСН.

Рандомизация больных проведена методом “несимметричной монеты” с помощью таблиц случайных чисел. Исходно оценивали: клинический статус, данные ЭКГ и ЭхоКГ, показатели кардиореспираторного теста (КРТ). Для оценки качества жизни (КЖ) использовали Миннесотский опросник “Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire” (MLHFQ) “Жизнь с сердечной недостаточностью”, созданный специально для оценки КЖ больных ХСН [8]. Наблюдение за больными осуществлялось в течение 12 месяцев. В качестве конечных точек оценивалась смертность, число госпитализаций, показатели сократительной функции миокарда, КЖ, толерантности к физической нагрузке, количество приступов загрудинных болей.

За 5 дней до основного исследования больные выполняли ознакомительный КРТ, затем субмаксимальный КРТ и исследование активности эргорефлекса (ЭР). Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, средним значениям фракции выброса левого желудочка (ФВлж) и индексу массы тела (ИМТ). Исходные результаты анкетирования

по MLHFQ в основной и контрольной группах в среднем составили $62 \pm 1,3$ и $64 \pm 1,3$ балла, соответственно, $p > 0,05$.

Клинико-инструментальные данные исследованных больных представлены в таблице 1.

Нагрузочный тест. КРТ выполняли на беговой дорожке модели GE Medical Systems Information Technologies с использованием аппаратуры “Oxycan Pro” (Jeger, Германия), по протоколу с увеличением мощности на 7 Вт каждые 30 сек. В течение теста непрерывно регистрировали 12-канальную ЭКГ, АД измеряли каждые 2 мин. В режиме анализа дыхательного цикла “breath by breath” с автоматическим усреднением данных за 10 сек регистрировали и комплексно оценивали: объем минутной вентиляции (V_E), дыхательный резерв (BR), отношение мертвого пространства к дыхательному объему (V_d/V_t), вентиляторные эквиваленты по углекислому газу (V_E/V_{CO_2}), $PETCO_2$, объем поглощенного кислорода (VO_2).

Статистический анализ данных. Статистическая обработка выполнена с помощью пакета программ “Statistika, 6.0” для Windows. Рассчитывали: средние значения, ошибку среднего ($M \pm m$). Сравнение средних показателей проводили с помощью непараметрических методов статистики с использованием критерия Манн-Уитни. Использовался χ -критерий и критерий Фишера для выявления достоверности по таблицам сопряженности. Критерием достоверности служило значение $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Причиной болевого синдрома, носящего ангинозный характер у больных СН-нФВ, является гипоксия миокарда, развивающаяся в условиях относительной коронарной недостаточности на фоне выраженной гипертрофии желудочков, столь свойственной тяжелым формам ДКМП. Обычный терапевтический прием в таком случае заключается в назначении нитратов “по требованию”, либо динитратов/молсидомина — с профилактической целью. Однако переносимость препаратов этих групп из-за выраженной гипотонии существенно снижена: из обследованных нами больных лишь 6 пациентов могли получать такую терапию регулярно. Напомним, что нитраты при ХСН также не влияют на выживаемость и относятся к группе дополнительных препаратов [2].

Итак, синдром стенокардии при неишемической ХСН не является редкостью, но пути его медикаментозной коррекции лимитированы. Место же метаболической терапии в этом аспекте практически не изучено. Настоящее пилотное исследование было предпринято с целью изучения воздействия Тмз прежде всего на субъективную сторону проявлений ХСН — ангинозные боли.

Таблица 1

Характеристика исследованных больных

Группа больных Признак	Основная группа	Контрольная группа
Демографические характеристики		
Общее число больных ХСН, n	20	15
Возраст, лет, $M \pm m$	$47 \pm 4,2$	$49 \pm 6,1$
Мужчины, n (%)	15 (75%)	12 (80%)
ИМТ, $кг/м^2$, $M \pm m$	$26,5 \pm 0,5$	$26,2 \pm 2,8$
Причина развития ХСН		
ДКМП, n (%)	15 (75%)	12 (80%)
Миокардитический кардиосклероз, n (%)	5 (25%)	3 (20%)
Состояние сократительной функции миокарда		
ФВлж, %	$35 \pm 4,8$ (19-42)	$34 \pm 5,5$ (24-39)
Медикаментозная терапия больных		
ИАПФ, n (%)	20 (100)	15 (100)
β -АБ, n (%)	20 (100)	15 (100)
Диуретики, n (%)	20 (100)	15 (100)
Спиронолактон, n (%)	18 (90)	13 (90)
Нитраты, n (%)	3 (15)	3 (20)

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ФВлж — фракция выброса левого желудочка.

Исследование полностью завершили все пациенты обеих групп. В период наблюдения не было случаев отмены Тмз, что соотносится с результатами метаанализа 84 зарубежных исследований, включавших 459 больных, и продемонстрировавших, что лечение Тмз хорошо переносилось больными ХСН [10-16]. Все больные ОГ на фоне приема Тмз отмечали существенное уменьшение или полное исчезновение загрудинных болей, у больных КГ такой динамики не было.

По числу госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН, за исследуемый период различий в группах не было: 5 (25%) больных в ОГ, 3 (32%) больных — в КГ, $p > 0,05$.

У пациентов обеих групп к истечению 12 месяцев ФВлж статистически значимо возросла с $35 \pm 4,8$ до $38,2 \pm 4,3$, $p < 0,05$ — в основной группе, и статистически незначимо — в контрольной группе (с $34 \pm 5,5$ до $36,1 \pm 5,1$, $p > 0,05$).

По истечении периода терапии Тмз результаты MLHFQ улучшились в обеих группах и составили в среднем $49 \pm 2,7$ и $55,6 \pm 2,8$ балла, в ОГ и КГ, соответственно, $p < 0,05$ (рис. 1).

Исходные результаты КРТ были сопоставимы у пациентов обеих групп: VO_{2peak} составили $12,9 \pm 0,9$ мл/мин/кг (при разбросе 10,1-15,0 мл/мин/кг) и $13,0 \pm 1,2$ (10,0-15,2 мл/мин/кг), соответственно, ($p_{VO_{2peak}} > 0,05$). Через 12 мес. значения VO_{2peak} возросли и были достоверно лучше в ОГ, чем в КГ: $16,4 \pm 1,3$ мл/мин/кг (11,8-18,3 мл/мин/кг) и $14,5 \pm 1,1$ мл/мин/кг (11,2-16,7 мл/мин/кг), соответственно, ($p_{VO_{2peak}} < 0,01$) (рис. 2).



Рис. 1. Результаты анкетирования пациентов основной и референтной группы по MLHFQ.

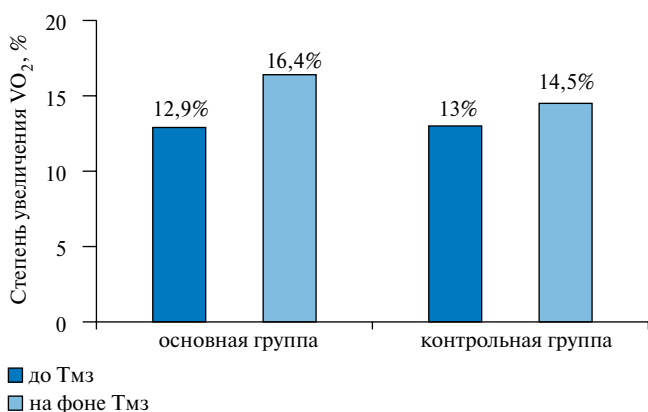


Рис. 2. Динамика показателей КРТ у больных ХСН на фоне терапии Тмз.

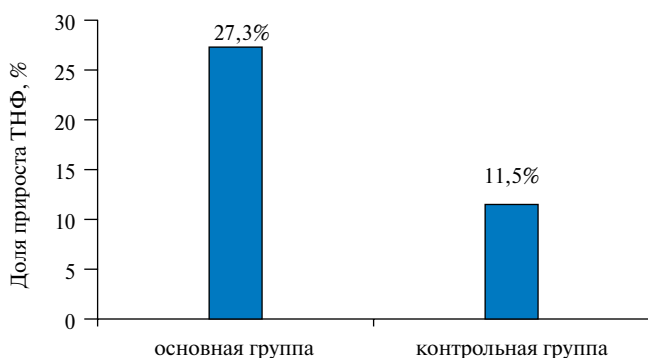


Рис. 3. Прирост толерантности к физической нагрузке на фоне терапии Тмз.

Сокращение: ТНФ — толерантность к физической нагрузке.

Таким образом, в основной группе прирост толерантности к физической нагрузке составил, по уровню VO_2 , 27,3%, в контрольной группе, соответственно, 11,5%, $p < 0,001$ (рис. 3).

В ОГ были выявлены прочные положительные корреляционные связи между давностью ХСН и приростом объема кислорода, поглощенного на пике ФН ($r=0,6$, $p < 0,05$; и между давностью ХСН и приростом ФВлж, ($r=0,74$, $p < 0,05$). Эти взаимосвязи свидетельствуют о том, что эффекты Тмз в большей степени реализуются у больных с давней манифестацией клиники и, возможно, связаны с частичным “ускользанием” эффектов нейрогуморальной модуляции.

Тмз в настоящее время остается одним из “спорных” по доказательной базе препаратов в отношении больных ХСН, поскольку сведения о положительных его эффектах черпаются в основном из данных метаанализов и получены на контингенте пациентов с ИБС в качестве основной причины ХСН. В отечественных рекомендациях [2] он отнесен к группе т.н. “дополнительных” препаратов для лечения СН-нФВ и его назначение считается целесообразным в случае сохранения эпизодов стенокардии у больных ишемической ХСН, несмотря на проведение терапии основными препаратами и нитратами. Больным ХСН Тмз назначается редко [8].

Данные литературы относительно влияния Тмз на статус больных СН-нФВ неоднозначны. Госпитализация из-за сердечно-сосудистых заболеваний в исследованиях Fragasso G, et al. [9, 10] ($p=0,08$) и Vitale C, et al. [11] ($p=0,07$) потребовалась при лечении Тмз у больных ХСН значительно реже, чем в группе контроля: были госпитализированы только 7 из 80 пациентов, лечившихся Тмз, тогда как в группе контроля — 17 из 76 больных (отношение шансов (ОШ)=0,43; $p=0,03$). Результаты метаанализа Vitale C, et al. показали, что терапия Тмз имела преимущество в сравнении со стандартной терапией с точки зрения улучшения ФВлж (ОШ=6,46%; $p < 0,0001$), функционального класса ХСН (ОШ=−0,57; $p=0,0003$) и общего времени выполнения физической нагрузки (ОШ=63,75 секунд; $p < 0,0001$) [12–16]. Тем не менее, Winter JL, et al. в исследовании 60 больных неишемической ХСН на фоне терапии Тмз не было зарегистрировано достоверных изменений ФВлж, ТФН и показателей КЖ [17].

Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования демонстрируют, что назначение Тмз больным СН-нФВ неишемической этиологии в дозе 70 мг в сутки дополнительно к базисной терапии способствует уменьшению ангинозного синдрома, улучшению КЖ и увеличению потребления кислорода на фоне физической нагрузки.

Литература

- Montalescot J, Sechtem U, Stephan A, et al. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949-3003.
- National guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Journal Heart Failure* 2013; 14, 7 (81): 379-472. Russian (Национальные рекомендации ОССН, ПКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пере-смотр) Журнал Сердечная Недостаточность 2013; 14, 7 (81): 379-472).
- Ingwall JS. Energy metabolism in heart failure and remodelling. *Cardiovasc Res* 2009; 81: 412-9.
- Loiacono F, Alberti L, Lauretta L, et al. Metabolic therapy for heart failure *Recenti Prog Med.* 2014 Jul-Aug; 105(7-8): 288-94.
- Tsioufis K, Andrikopoulos G, Manolis A. Trimetazidine and cardioprotection: facts and perspectives. *Angiology.* 2015 Mar; 66(3): 204-10.
- Wang J, Guo T. J Zhejiang Metabolic remodeling in chronic heart failure. *Univ Sci B.* 2013 Aug; 14(8): 688-95.
- Dedkova EN, Seidlmayer LK, Blatter LA. Mitochondria-mediated cardioprotection by trimetazidine in rabbit heart failure. *J Mol Cell Cardiol.* 2013 Jun; 59: 41-54.
- Sitnikova MYu, Lesnikova EA, Yurchenko AV. "research Results "the Russian hospital register for chronic heart failure (RUssian hoSpital Heart Failure Registry — RUS-HFR)" in three subjects of the Russian Federation. Part 1. Stationary phase". *Kardiologija.* 2015; 55,10: 13-21. Russian (Ситникова М. Ю., Лясникова Е. А., Юрченко А. В. "Результаты исследования "Российский госпитальный регистр хронической сердечной недо-статочности (RUssian hoSpital Heart Failure Registry — RUS-HFR)" в трёх субъектах Российской Федерации. Часть 1. Стационарный этап". *Кардиология.* 2015; 55,10: 13-21).
- Liu F, Yin L, Zhang L, et al. Trimetazidine improves right ventricular function by increasing miR-21 expression. *Int J Mol Med.* 2012 Oct; 30(4): 849-55.
- Cera M, Salerno A, Fragasso G, et al. Beneficial electrophysiological effects of trimetazidine in patients with postischemic chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010; 15: 24-30.
- Rector TS, Cohn JN. Assessment patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. Reliability and validity during a randomized, double blind, placebo-controlled trial of pimobendan. *American Heart Journal.* 1992; Vol. 124: 4: 1017-24.
- Fragasso G, Rosano G, Baek SH. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicentre retrospective cohort study. *Int J Cardiol.* 2013 Mar 10; 163(3): 320-5.
- Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 1814-21.
- Gunes Y, Guntekin U, Tuncer M, et al. Improved left and right ventricular functions with trimetazidine in patients with heart failure: a tissue Doppler study. *Heart Vessels* 2009; 24: 277-82.
- Chrusciel P, Rysz J, Banach M. Defining the role of trimetazidine in the treatment of cardiovascular disorders: some insights on its role in heart failure and peripheral artery disease. *Drugs.* 2014 Jun; 74(9): 971-80.
- Winter JL, Castro PF, Quintana JC. Effects of trimetazidine in nonischemic heart failure: a randomized study. *J Card Fail.* 2014 Mar; 20(3): 149-54.
- Zhang L, Lu Y, Jiang H, et al. Additional Use of Trimetazidine in Patients With Chronic Heart Failure. A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 913-22.